

虚拟生理心脏模型及房颤机制研究进展*

罗存金^{1,2)**} 游婷婷^{1)**} 刘彤³⁾ 赫颖⁴⁾ 王宽全^{5)***} 张恒贵^{1,5,6)***}⁽¹⁾ 西南医科大学心血管医学研究所, 医学电生理学教育部重点实验室, 泸州 646000;⁽²⁾ 东北大学计算机科学与工程学院, 医学影像智能计算教育部重点实验室, 沈阳 110004;⁽³⁾ 天津医科大学第二医院心脏科, 天津 300070;⁽⁴⁾ School of Computer Science and Informatics, De Montfort University, Leicester LE1 9BF, UK;⁽⁵⁾ 哈尔滨工业大学计算机科学与技术学院, 哈尔滨 150001;⁽⁶⁾ School of Physics and Astronomy, The University of Manchester, Manchester M13 9PL, UK)

摘要 房颤是临床上最常见的持续性心律失常。揭示房颤的发病机制和病理生理过程是其诊断、预防、治疗、药物研发及临床设备设计的关键, 而实验和临床只能呈现细胞或亚细胞的局部特性及房颤病症的宏观结果。随着生物信息技术、统计分析技术等技术的发展, 运用多物理尺度的虚拟生理心脏模型, 来实现宏观结果与微观机制相统一的研究方法备受关注。本文综述了离子通道、心肌细胞、心脏组织及器官等多尺度的虚拟生理心脏模型研究进展, 探讨了近年来基于虚拟生理心脏模型的房颤机制研究以及房颤的治疗手段, 提示了房颤研究的挑战和未来的发展方向。

关键词 心律失常, 房颤, 虚拟心脏, 计算机仿真, 计算生物学

中图分类号 R318.04, TP391.9

DOI: 10.16476/j.pibb.2019.0028

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 简称房颤, 是一种以心房不协调活动而导致心房机械功能恶化为特征的心律失常, 其发病率随着年龄增长而急剧增加。2016年欧洲房颤管理指南^[1]中指出: 2010年, 全球共有房颤患者3 350万且发展中国家的发病率和患病率高于发达国家。在欧盟和美国, 约1/4的中年人将罹患房颤; 20%~30%的脑卒中由房颤引起, 10%~40%房颤患者需每年住院治疗, 20%~30%房颤患者合并有左心室功能障碍。2013年, 中国房颤患病率及其危险因素的流行病学研究^[2]表明, 中国房颤患病率为0.77%~1.03%, 35岁以上患者为526万例, 且患病率呈逐年上升趋势。Tse等^[3]预测, 到2050年, 60岁以上房颤患者将有830万, 其中女性患者310万及男性患者520万。目前, 临床上针对房颤的诊断方法有各种心电图 (心电散点图、多普勒超声心动图、动态心电图等) 以及各种成像技术, 治疗手段包括药物治疗、消融手术治疗、安装起搏器等, 但都难以避免其本

身的副反应以及房颤的复发问题。因此, 进一步揭示其发病机制是房颤诊断、预防、治疗、药物研发及临床设备设计的关键。

对于房颤的发病机制研究, 实验上^[4]仅能从基因、蛋白质、分子等微观层面研究其离子机制, 反映细胞或亚细胞的局部特性; 而临床上^[5]只能通过心电图和组织成像的诊断结果反映房颤病症的宏观结果。因此, 急需将微观与宏观进行衔接的房颤机制研究工具, 而用计算机模拟心脏的各个层次 (亚细胞、细胞、组织、器官等) 的数学模型并考虑能量、血流等因素并将其整合建立成一套完整的虚拟生理心脏模型系统, 用以研究房颤发病过程中

* 国家自然科学基金资助项目(61803318)。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

王宽全. E-mail: wangkq@hit.edu.cn

张恒贵. E-mail: H.Zhang-3@manchester.ac.uk

收稿日期: 2019-02-20, 接受日期: 2019-08-12

从微观分子到宏观组织的变化与机制及早期预防、药物筛选等关键科学问题。

虚拟生理心脏模型^[6]是运用计算机模拟心脏结构和功能所构建的一个数学模型, 它也会对药物刺激或压力等产生反应, 非常接近于人类的真实心脏, 能用于系统地研究心脏内部运行机制。而随着近年来生物学信息获取技术(如基因蛋白质分离技术、膜片钳技术、组织成像技术)和生物学信息统计分析技术(如三维重建、数据挖掘、数值计算、建模仿真技术)的发展, 得以建立多尺度虚拟生理心脏模型并实现耦合, 从而构建多尺度的虚拟生理心脏模型, 实现宏观与微观机制研究的统一。多尺度虚拟生理心脏模型作为研究微观分子与宏观器官变化的桥梁, 为整合这些多尺度数据提供定量框架, 也为研究心房电传导及房颤过程^[7]带来新曙光。

1 多尺度虚拟心脏模型

目前基于心脏生理病理条件下的大数据而构建的多尺度虚拟心脏模型是国内外的研究热点, 下面将从离子通道、心肌细胞、浦肯野纤维、心脏组织及器官躯干多尺度虚拟心脏的生理模型研究进展进行综述(主要研究机构和科研成果见附件表S1)。

1.1 离子通道模型

离子通道的数学模型是用于仿真离子通道蛋白质的动力学特性并进行定量描述, 目前主要用两种方法建立心肌细胞离子通道功能的电生理模型。一种是马尔可夫链(Markov chain, MC)型离子通道模型, 即由一组状态和另一组描述这些状态之间转变的方程组成, 而状态之间的转变可能取决于电压、温度和药物浓度。到目前为止, 已经建立了多个详细的离子通道MC模型。如Iyer等^[8]于2004年建立了人左室外膜肌细胞的计算模型, 对门控快钠电流、瞬时外向电流 I_{to} ($I_{kv4.3}$ 和 $I_{kv1.4}$)、延迟整流钾电流的快速分量和L型钙电流 I_{CaL} 的连续时间MC模型进行了修正, 以表示生理温度下的人体数据。Rudy和Silva^[9]于2006年将离子通道动力学的MC模型结合到心脏细胞的集成模型中来计算动作电位(action potential, AP), 以实现离子通道特性与功能复杂的细胞系统的整合。另一种是Hodgkin-Huxley(HH)型离子通道模型, 使用电压和时间相关的门控变量来描述离子通道的特性。该模型最

早由Noble^[10]于1962年提出, 用以描述心脏浦肯野纤维的动作电位。Kharche等^[11]于2011年利用HH模型建立了小鼠窦房结(sinoatrial node, SAN)细胞动作电位模型, 以揭示各种离子通道的遗传异构体以及胞内 Ca^{2+} 处理机制在心脏起搏中的作用。Cardona等^[12]于2016年利用HH模型建立了人心室肌细胞模型, 研究慢失活或晚 Na^+ 电流 I_{NaL} 对心律失常的影响, 模拟结果表明显著增强 I_{NaL} 的主要短期效应是显著延长AP并增加L型 Ca^{2+} 电流 I_{CaL} 重新激活的可能性, 而AP的延长并不有助于 $[Na^+]_i$ 的增加。

1.2 心肌细胞模型

通过离子通道及转运体模型作为离散的子模型, 进一步耦合子模型可组装成整个细胞的数学模型, 可用于描述子空间内和子空间之间离子通量的调节和细胞的电生理特性, 如跨膜电压和细胞内钙瞬变等。因此心肌细胞模型仿真的是所有离子泵和离子通道随膜电压改变而开放、关闭以及随时间变化产生总离子流的过程。

目前已建立了多个物种的心室肌细胞模型。

a. 基于豚鼠建立的心室肌细胞模型: Luo和Rudy^[13]于1991年建立了心室肌细胞动作电位模型, 模拟去极和复极过程, 研究表明快钠电流 I_{Na} 的缓慢恢复在决定细胞对时间依赖性钾电流的反应方面具有重要意义, 并且于1994年^[14]更新了心室肌细胞的数学模型, 主要研究调节细胞内 Ca^{2+} 浓度并依赖于细胞内 Ca^{2+} 浓度的过程; Nordin^[15]于1993年建立了离体豚鼠心室肌细胞和胞内 Ca^{2+} 浓度的数学模型, 该模型可以精确地模拟豚鼠离体心肌细胞的多种电生理反应; Noble等^[16]于1998年建立了豚鼠心室肌细胞模型, 包括 I_{Kr} 和 I_{Ks} 的延迟钾电流方程以及长度和张力和有关的机械和电生理过程变化; Faber等^[17]于2000年用Luo-Rudy的豚鼠心室肌细胞模型研究了细胞内钠升高对心脏AP和细胞内钙的影响, 以及 Na^+ 超载对折返性心律失常的诱发作用; Matsuoka等^[18]于2003年建立了豚鼠心室细胞模型, 作为测试单个离子电流在心室细胞中作用的预测工具。b. 基于犬的心室肌细胞模型: Winslow等^[19]于1999年提出犬心室肌细胞AP和瞬时 Ca^{2+} 模型, 并对心力衰竭患者的 Na^+/Ca^{2+} 交换体和肌浆网 Ca^{2+} ATP酶功能的上调和下调程度进行了评价; Greenstein和Winslow^[20]于2002年提出了

犬心室肌细胞模型,再现了兴奋-收缩耦联过程及整个细胞现象;Hund和Rudy^[21]于2004年建立了犬心室外膜动作电位和钙循环模型,并将其用于研究 Ca^{2+} 瞬变和动作电位时程速率依赖性的离子机制;Flaim等^[22]于2006年根据犬左心室肌细胞模型研究 I_{Na} 和 $I_{\text{kv4.3}}$ 两种电流对早期复极和心律失常的跨膜异质性作用. c. 基于兔子的心室肌细胞模型: Puglisi和Bers^[23]于2001年开发了一个交互式计算机程序LabHEART来模拟兔心室肌细胞的AP、离子电流和 Ca^{2+} 处理机制,研究表明触发的AP可导致心衰中的非折返性室性心动过速;Shannon等^[24]于2004年建立了兔心室肌细胞模型并用于研究兔心室肌细胞中的 Ca^{2+} 处理和离子电流;Mahajan等^[25]于2008年建立了兔心室肌动作电位模型,能再现在快速心率下与室性心动过速和纤颤相关的AP和细胞内钙循环的动力学特性. d. 基于大鼠建立的心室肌细胞模型: Pandit等^[26]于2001年构建了成年大鼠左心室外膜和心内膜细胞AP的数学模型,并阐明了跨壁AP异质性的离子机制;Niederer和Smith^[27]于2007年建立了在室温下大鼠心室肌细胞模型,研究了肌肉长度缓慢增加的原因. e. 基于小鼠建立的心室肌细胞模型: Bondarenko等^[28]于2004年建立了小鼠心室肌细胞AP的数学模型,从心脏的心尖区和间隔区模拟心肌细胞的特性;Wang等^[29]于2008年建立了新生小鼠心室肌细胞AP的数学模型,这一模型再现了新生小鼠心肌细胞具有较短平台期和较长持续时间的AP形态特征. f. 人类心室肌细胞模型: Priebe和Beuckelmann^[30]于1998年基于人体离子电流数据构建了心室AP模型,并研究了心力衰竭对细胞电生理特性的影响,确定了疾病相关的跨膜蛋白改变与人类肌细胞AP特征之间的关系;Bernus等^[31]于2002年在Priebe-Beuckelmann模型基础上重建了一个六变量模型,通过改变离子电流仿真心外膜细胞、心内膜细胞和中间层M细胞的主要特性;Iyer等^[8]于2004年建立了人左室外膜细胞模型,该模型能够再现和预测实验观察到的一系列现象,包括AP形态、离子电流、细胞内 Ca^{2+} 、AP持续时间的频率依赖性等;ten Tusscher等^[32]于2006年开发了人类心室细胞模型,用以研究单个细胞的电不稳定性、心脏中的折返波、以及产生和维持折返的条件,进一步研究了室颤的潜在机制;罗存金等^[33]

于2017年通过计算机仿真构建了人体心室细胞和组织的药物作用模型,揭示了短QT综合征下,普罗帕酮的作用过程,并仿真心电图的变化情况,仿真结果表明,在SQT1下普罗帕酮延长了动作电位时程和心电图QT间期,并降低了T波幅值,为普罗帕酮用于临床治疗短QT综合征提供理论参考. 他们还基于ten Tusscher等的人心室细胞动作电位模型进行了改进,以研究由KCNJ2 D172N杂合和纯合突变引起的内向整流钾电流 I_{ki} 的功能变化,并利用该模型评估了氯喹对短QT综合征3型抗心律失常的影响.

虽然大部分传统计算模型都是针对心室生物电活动的,但人们越来越多地认识到房性心律失常,特别是房颤的临床重要性. 因而随着心室细胞模型的发展,不同物种的心房肌细胞电生理模型也得以发展. a. 基于兔子的心房肌细胞模型: Hilgemann和Noble^[34]于1987年通过对兔心房肌细胞外 Ca^{2+} 的模拟,探讨了哺乳动物心脏内钙离子交换、钙通道和SR的相互作用;Lindblad等^[35]于1996年建立了兔心房肌细胞的数学模型,用于定性预测家兔心房肌细胞AP过程中细胞内 Ca^{2+} 浓度的瞬变,并阐明作为心房肌细胞复极基础的膜电流之间的相互作用. b. 基于狗的心房肌细胞模型: Ramirez等^[36]于2000年建立了狗心房AP模型,重现了右心房区AP的形态特征以表明控制狗心房AP特性的离子机制. c. 人心房肌细胞模型: 第一个心房肌细胞模型是由Nygren等^[37]在1998年发表的,他们在兔心房肌细胞模型的基础上建立了人心房肌细胞的数学模型,特别关注持续外向钾电流 I_{sus} 在决定人心房AP持续时间方面的重要作用;Courtemanche等^[38]建立的人心房细胞数学模型,为临床上AP的特征提供了理论基础;Maleckar等^[39]于2009年基于Nygren等的心房肌细胞模型构建了新模型,根据新获得的实验数据确保了对复极过程和AP速率依赖性的准确描述;Grandi等^[40]于2011年根据心房实验结果和他们之前建立的人心室肌细胞模型建立了一种新的人心房AP模型,以研究房室AP差异的离子基础而进一步研究AF;Koivumaki等^[11]也于2011年建立了人心房肌细胞的数学模型,以详细解释SR产生的细胞内 Ca^{2+} 动力学的异质性;Voigt等^[41]于2014年建立了一个新的人心房肌细胞数学模型,解释了持续性AF中SR Ca^{2+} 释放的发

生及机制。

窦房结细胞模型与心房和心室细胞模型不同, 窦房结细胞是心脏自动节律性最高的起搏点, 因而窦房结细胞模型能够再现周期性、自律性的动作电位。目前研究最多的是兔子窦房结细胞模型: Noble 等^[42]于1984年建立了窦房结细胞模型, 再现窦房结的AP和起搏功能, 研究表明细胞外钾的变化对SAN起搏活动频率的影响远小于浦肯野纤维; Demir 等^[43]在1994年以单个起搏细胞的膜片钳全细胞记录数据为基础, 建立了家兔窦房结细胞的数学模型; Dokos 等^[44]于1996年根据现有的SAN膜电流公式及从文献中得到的大量电生理学数据建立了一种新的窦房结细胞模型, 研究了哺乳动物窦房结自律性的离子电流及其对AP各时相的贡献; 张恒贵等^[45]在2000年建立了兔窦房结周边和中心AP的数学模型, 该模型包含区域异质性的SAN组织一维模型, 并将其与心房组织耦合起来以模拟完整的SAN行为; Kurata 等^[46]于2002年建立了兔窦房结单个起搏细胞模型, 此模型能在动作电位膜片钳记录中再现自发AP和离子电流的波形。除此之外, 还有基于豚鼠的窦房结细胞模型, 如 Sarai 等^[47]于2003年建立了豚鼠窦房结细胞模型, 以研究单个离子电流在窦房结中的作用。

1.3 浦肯野纤维模型

浦肯野纤维(Purkinje fibre, PF)是由浦肯野细胞链形成的纤维状网样结构, 与房室束相联结, 是心脏传导的组成成分。PF电生理模型, 包含有通用模型: Noble^[10]于1960年将修正后HH方程用以模拟心脏浦肯野纤维的长效动作电位; McAllister 等^[48]于1975年重建了心脏浦肯野纤维模型。后续的发展侧重于组织复合传导模型, 其中包含基于人和犬心室细胞的复合传导模型: a. 犬复合传导模型, 如 Aslanidi 等^[49]于2009年建立了犬浦肯野-心室连接(Purkinje-ventricular junction, PVJ)的复合传导模型, 通过改变其异质性参数以确定组织结构、波传导速度与PVJ安全性之间的关系, 为不同心脏组织之间的非均匀连接波传播的最佳条件提供了新的见解; b. 人复合传导模型, 如 Stewart 等^[50]于2009年开发了新的人浦肯野纤维模型, 分析了人和其他物种PF和心室AP之间异质性的离子机制。

1.4 心脏组织模型

心脏组织电生理学模型以反应扩散系统为基础, 扩散过程代表细胞间的电流流动, 为小尺度的细胞动作电位与大尺度的组织力学、代谢和血液流动提供“桥梁”衔接。心脏组织模型有离散模型和连续模型。在离散模型中, 心脏组织的粒状性质以单个细胞的显式表达为特征; 而在连续模型中, 心脏组织被视为功能性合胞体。

由于缝隙连接的影响, 在细胞尺度上心肌细胞与其相邻细胞的去极化之间存在延迟, 细胞尺度上的动作电位传导是一个离散过程, 而将心脏组织模拟为相互关联的离散单元网格的想法是由 Moe 等^[51]于1964年提出。数学描述包括简单的细胞自动机(cellular automaton, CA)模型、耦合映射格(coupled map lattices, CML)、耦合常微分方程格(coupled ordinary differential equations lattices, CODEL)。CA是对心脏组织的简化描述, 每个细胞更新为一个新的状态取决于它以前的状态以及相邻细胞的状态且每一个细胞仅有有限个状态, 因此该模型计算成本低。主要用于研究螺旋波的特性以及组织异质性的影响, 如 Bub 等^[52]于2002年通过实验表明当非均匀可激发介质中的耦合减少时能观察到螺旋波的破裂, 他们根据其实验数据建立了CA模型并进行了验证。CML是CA方法的一种发展, 细胞通过格内的相互作用来更新状态, 但每种相互作用都可以分配不同的耦合强度, 因此能够模拟传播的各向异性。CODEL是CML方法的进一步改进, 是将描述单个细胞动力学的常微分方程耦合起来, 并用表示间隙连接条件的电阻来描述单个细胞的动力学, 用以在细胞水平上建立详细的组织结构模型, 以便研究离散的间隙连接电导对细胞各向异性的影响。如 Stinstra 等^[53]于2006年建立了心肌纤维的离散模型, 用于验证组织中细胞外液分布影响传导速度的假设; Roberts 等^[54]于2008年也提出了一个心肌纤维的离散模型, 描述了连接的细胞之间和间质内的离子扩散途径, 并用于研究纤维周围间隙空间的不均匀几何和电学性质对传导速度和AP波形的影响。

心脏组织电生理学假设: 在某些情况下, 心脏传播的离散性可以被忽略而认为传播是连续的。因而形成对组织的简化数学描述, 即心脏组织连续模型, 包括单域模型和多域模型。心脏组织的多域模

型是基于电流、电位分布以及电荷和电流守恒,而通过假设细胞内和细胞外间隙的各向异性相同,可以简化心脏组织的多域模型为单域模型. Potse 等^[55]于2006年比较了用单域和双域模型模拟的动作电位传播模式, Roth 于2001年研究了单域和双域模型中的螺旋波轨迹 (Roth B J, *et al.* Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys, 2003, **67**(5 Pt 1): 051925), 发现在大多数情况下两种情况是相似的, 但双域模型提供了更详细的心脏组织描述. 而随着多种实验技术的发展, 如显微共聚焦、磁共振成像 (MRI)、扩散张量磁共振成像 (DT-MRI), 已构建了多个物种和各心脏特殊区域的详细解剖模型. Nielsen 等^[56]于1991年利用有限元建立了心室几何和肌纤维组织的数学表达式, 从而构建了犬的心脏几何和纤维结构的数学模型; Vigmond 等^[57]于2003年提出了第一个包含心房所有主要结构特征、电传导、AP异质性和电重构的犬心房模型, 为探讨心房组织重构和电异质性在折返和维持纤颤中的作用提供了新见解; Vetter 等^[58]于1998年详细介绍了兔心室几何结构和纤维结构三维有限元模型的发展过程; Stevens 等^[59]于2003年用有限元模型对猪左心室和右心室的几何结构和纤维片结构进行了拟合, 用于预测整个心肌和整个心脏周期的肌层长度变化和其他应变模式; Sampson 等^[60]于2005年基于Pandit等的小鼠心室肌细胞模型和Luo-Rudy模型, 研究了心脏大小、组织特性和细胞类型的空间分配对AP离散度的影响; Bueno-Orovio 等^[61]于2008年建立了心室组织数学模型, 从而模拟人体心室组织中的波传导动力学以研究波的稳定性; Aslanidi 等^[62]于2009年将单个左心房和右心房细胞的AP模型以及主要的心房内和心房间传导通路纳入二维心房组织模型, 并研究组织异质性在两心房螺旋波之间的整体相互作用, 模拟结果表明LA的折返是心房整体激发模式的主导因素; Gharaviri 等^[63]于2017年使用心房组织的双片模型研究跨壁传导的影响, 他们发现减少心内膜层与心外膜层之间的连接数会增加心内膜-心外膜电活动的不同步性, 从而增加AF的稳定性. 罗存金等^[64]于2017年研究了M心肌细胞岛状分布对KCNQ1相关的短QT综合中心室电兴奋的影响, 模拟结果表

明具有M岛状的模型会使T波高度和KCNQ1 V307突变明显增加, 而这符合SQT临床心电图的主要特征.

1.5 心脏-躯干模型

为了重建整个心脏电活动, 详细的心脏解剖(或几何)模型是不可或缺的. 自20世纪90年代以来, 各种心脏的三维解剖(或几何)模型被发展起来. Spach 等^[65]于1982年首次提出心肌纤维旋向是AP传导速度的主要决定因素. 而第一个可用的模型来自Nielsen^[56]等, 他们于1991年开发了一种狗心室几何和纤维结构的三维模型. 基于人的心脏解剖模型, Harrild 等^[66]于2000年构建了一个基于有限体积的人心房激活和电流的计算机模型, 模拟结果表明了Bachmann束在正常窦性心律中的作用; Sachse 等于2000年利用可视女性数据集的冷冻图像, 建立了一个完整的人体心脏三维解剖模型. 目前心电图是临床上测量体表电位分布的一种最常见的无创测量心脏活动的方法, 而在躯干和心脏内的电流流动与传播的动作电位密切相关, 因此可以通过将心脏表面的模拟电压分布映射为躯干模型, 然后再模拟电活动从心脏表面到身体表面的传播, 从而模拟电压分布. 夏灵等^[67]于1996年就根据人体躯干的CT图像建立了真实的几何心脏-躯干模型并对心外膜电位进行计算模拟. Clayton 等^[68]于2002年构建了一个计算AP传播的心室-躯干模型, 可以指定心室肌的几何形状、电生理和局部特性, 通过计算躯干模型中产生的电流得到心室模型中特定激活模式产生的模拟心电信号.

1.6 多尺度心脏模型的构建及验证过程

多尺度心脏模型的构建和验证流程: 基于电生理学实验如膜片钳实验数据或分子生物学实验数据构建离子通道模型; 通过进一步的耦合离子通道子模型而构建心肌细胞模型; 利用心脏解剖数据构建组织、器官的几何结构以及纤维走向, 再结合细胞模型及组织结构, 构建一维心肌纤维、二维心肌组织、三维心脏和躯干的电生理模型; 将通过躯干模型仿真计算得到的人体表心电图或其他结果与临床心电图、电生理或心内膜图数据进行对比验证(图1).

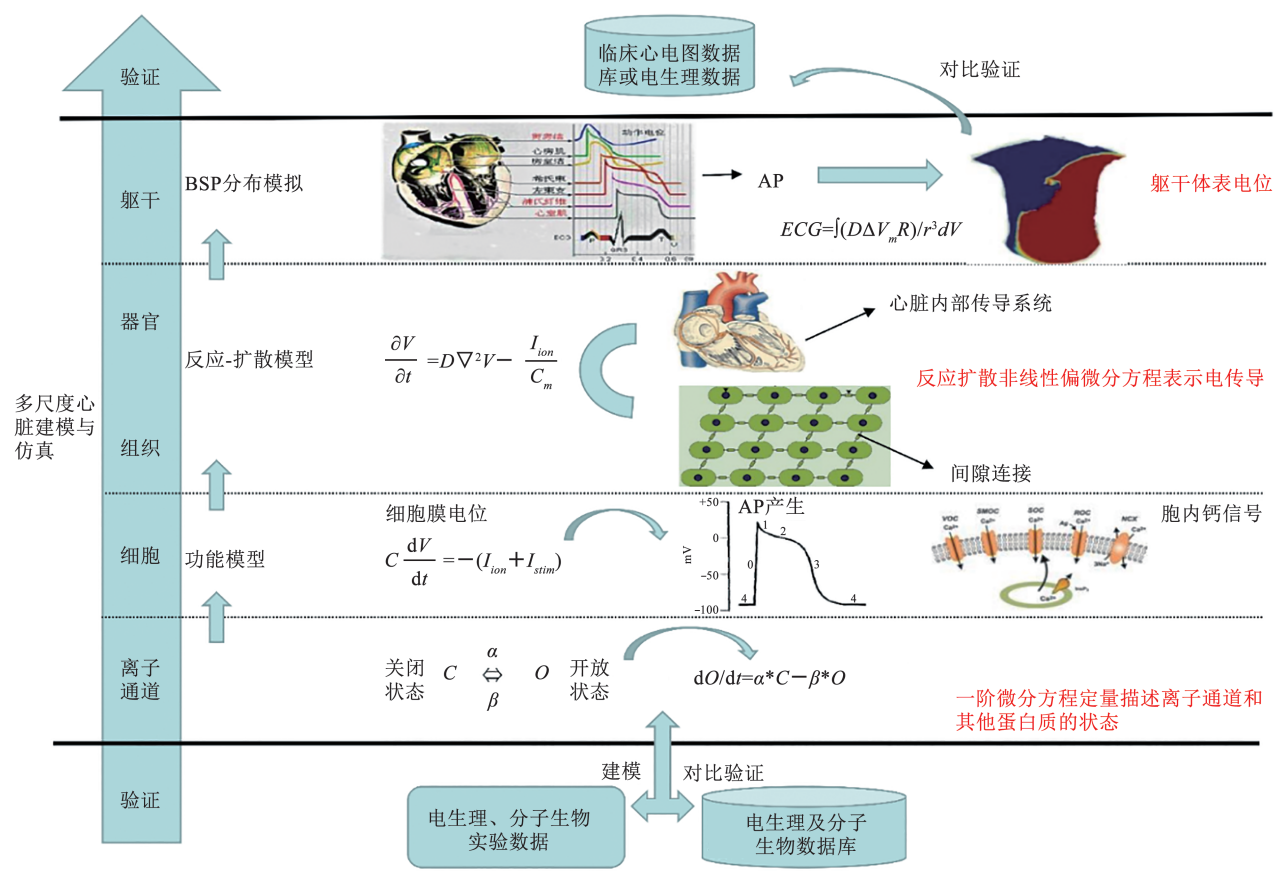


Fig. 1 Construction and verification of multi-scale cardiac electrophysiological model
图1 多尺度心脏电生理模型的构建与验证

2 临床房颤机制研究及治疗进展

临床心电数据显示, 在房颤发作期间心房内电激发频率的空间分布是不均匀的, 同时, 在实验室或临床上研究整个心房中离子通道、动作电位和传导异质性以及由此产生的心电变化都是非常困难的. 因此早在1914年, Rothberger 和 Winterberg 就提出关于房颤发生的单个异位自律灶学说, 后来 Engleman 又提多个异位自律灶学说, 但经实验和临床研究都不能很好解释房颤的发生. 在20世纪50年代后期 Moe 等^[51] 根据犬迷走神经介导房颤模型提出多重小波假说, 认为房颤的发生机制是折返而不是局部自律性增高. 而 Scherf 等用乌头碱诱发兔房颤模型提出局灶机制假说, 提出房颤源于局灶高频电激动, 常见的局灶起源点为肺静脉与心房交界处等. 而目前, 药物治疗方案疗效有限很可能是由于对 AF 病理生理过程的不完全了解所致. 虽然折返是 AF 的一种公认机制, 但延迟后去极化

(DADs) 所引起的异位活动的贡献则不清楚. 最近, Beavers^[4] 及 Betzenhauser 等^[69] 根据小鼠动物模型研究对 DADs 介导的触发活动提供了证据和潜在的分子机制, 表明起搏所致 AF 中, 雷诺定 (ryanodine) 受体 (ryanodine receptor, RyR2) 的功能障碍使 SR 中 Ca²⁺ 泄漏和自发释放增加, 也有研究表明持续性房颤患者右心房心肌细胞 Ca²⁺ 处理异常及 DADs 发生率较高. 而 Li 等^[70] 在小鼠心脏限制过表达 cAMP 反应调节元件的研究中却表明, 在 AF 过程中, 持久 SR Ca²⁺ 泄漏可能引发 Ca²⁺ 的相关路径, 从而促进 AF 向更持久的 AF 转变, 而不是由 DADs 引发的. 而对于 AF 过程中心电图的分析及解释也存在较大争议, 一些研究者主张随机传播的多重小波是维持 AF 的主要机制, 而其他研究者认为存在着以转子的形式来维持心律失常的空间定位驱动. 对于多重小波假说的支持者, Konings 等^[5] 于1994年根据心房激活的复杂性, 将电致房颤时人右心房的激活分为3种类型并重建了3种激

活模式. 研究结果表明, 在人类起搏诱发的 AF 过程中, 右心房被一个或多个不同方向传播的小波激活; Eckstein 等^[71] 于 2013 年根据心外膜高密度激活成像数据表明跨壁传导是 AF 纤颤波的主要机制. 他们都强调纤颤期间的无组织电活动, 以及在 AF 期间可以观察到的多个同时传播波的存在. 然而, 在动物和人类模型^[72-74] 中, 都有强有力的证据表明 AF 是通过局部源来维持的, 因此离散的心房纤颤源被假设为异位病灶或转子. 转子是一种特殊的激活折返模式, Baxter^[75] 及 Yamazaki 等^[76] 的研究表明, 表面的重复纤颤波可能是隐藏的壁内折返的结果, 任何地方的漂移和快速转子的存在都可以解释为它们的外围存在多个小波. 因此, 转子是 AF 潜在机制的这一假设实际上与多重小波的存在是一致的. 目前对于转子在 AF 中的作用大部分基于离体心脏灌注实验及光学映像技术, 由于高空间分辨率, 能记录比心电图更可靠的局部动作电位. 近年来, 在一个离体绵羊心脏模型中, Mandapati 等^[77] 发现转子的旋转周期与同一位点的主频率 (dominant frequency, DF) 之间存在相关性. Mansour 等^[73] 还进一步证实了转子在 AF 模型中的驱动作用, 表明心房间传导路径的消融降低了 DF. 因而, 在细胞水平上, 局灶性异位/触发活动很可能是由早后期去极化 (early afterdepolarizations, EADs) 和 DADs 或增强的自动化引起的. 在组织层面, EADs 倾向区域必须克服周围稳定的组织而产生异位活动, 局灶异位活动可维持 AF. 临床数据^[78] 表明, AP 交替出现在患者 AF 发作之前, 另一项针对健康对照组和持续性房颤患者的研究^[79] 表明, 快速起搏所致的空间不协调交替 (spatially discordant alternans, SDAs) 与 AF 的发病率有关, 这些发现突出了 AP 交替对人潜在的致心律失常作用, 以及进一步阐明 SDAs 对 AF 的贡献.

房颤成因和控制的机制尚不完全清楚, 其临床治疗也存在明显局限性. 对于阵发性 AF, 一般持续发作时间不超过一周并且能自行恢复, 而观察 24 h 内不能恢复的则需要进行转复. 如临床上的同步直流电复律, 把两个电极片置于患者胸部适当位置, 而除颤仪同步发放的电流能重新恢复窦性心律. 而对于持续性 AF 超过 24 h, 需通过电转复和药物转复来恢复窦性心律, 转复前需要抗凝治疗以预防血栓栓塞并发症. I_C 类抗心律失常药物, 如普罗帕酮, 抑制钠通道作用最强, 与钠通道的结合及解离速度均快, 从而延长 AP, 但同时伴有折返性心动过速、

心脏抑制以及死亡率升高的风险. III 类抗心律失常药物, 如索他洛尔、多非利特等, 能阻滞快速延迟整流钾电流 I_{Kr} , 其中胺碘酮因对心脏的多种离子通道有抑制作用而得以广泛应用, 但也可能导致尖端扭转型的室性心动过速. 此外, AF 患者血小板被激活导致凝血系统改变, 因此抗凝治疗成为 AF 治疗的重要部分. 华法林由于其定期监测凝血酶原时间以调整剂量及其药物食物相互作用问题, 目前已经有逐渐被新型口服抗凝药物代替的趋势. 此外, 导管消融是一种比抗心律失常药物维持窦性心律更有效的方法, 据报道^[80] 成功率约为 70%, 方法是隔离肺静脉与左房结合部, 即肺静脉前庭, 作为一种常见的高频活动源, 可以刺激和维持房颤, 对于持续房颤需要辅助行线性消融, 但总体成功率约 50%. 然而, 导管消融^[80] 使高达 4.5% 的患者出现并发症, 主要包括心包填塞 1.31%、股动脉假性动脉瘤 0.93%、短暂性脑缺血 0.71% 和死亡 0.15%. 更值得关注的是, 目前的房颤治疗方法可能只会延缓或推迟向永久性 AF 的进展. 因为当 AF 被确诊时, 可能已经发生了不可逆的心房重塑. 因而, 近年来 AF 治疗还致力于研究新的治疗靶点. Choi 等^[81] 提出自主神经系统在 AF 的发生中起着重要作用, 是 AF 治疗的候选靶点之一, 讨论了神经节丛导管和手术消融在临床和临床研究中的作用. 结果表明, 神经节丛消融治疗阵发性 AF 是有效的, 但对持续性 AF 和晚期心房疾病的疗效可能有限. 研究表明, 纤维化的增加会使传导波破裂而导致折返性传播、破坏高频起搏或异位活动, 因此早期的纤维化标记物可以作为预防前房颤的潜在生物学标记物. 此外, 刘彤等^[82] 于 2017 年的一项研究表明, 血清中糖基化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) 水平升高可能与 AF 的风险增加有关, 但还需要进一步的数据, 而血清 HbA1c 水平可作为预测 AF 的潜在生物标志物.

3 应用计算机模型研究房颤进展

早期研究尽管获得了大量关于不同离子、细胞和组织水平的实验和临床数据, 但从整个心房层面的多尺度功能相互作用而产生的 AF 机制仍不清楚, 而计算机模型提供了一个定量框架, 用于集成这些多尺度数据, 并理解心脏各部分、各尺度和各种条件下复杂的时空动态所造成的 AF 病理过程 (图 2). 虚拟心脏电生理活动的研究开展也较早. 1952 年, Hodgkin 和 Huxley^[83] 通过研究枪乌贼神

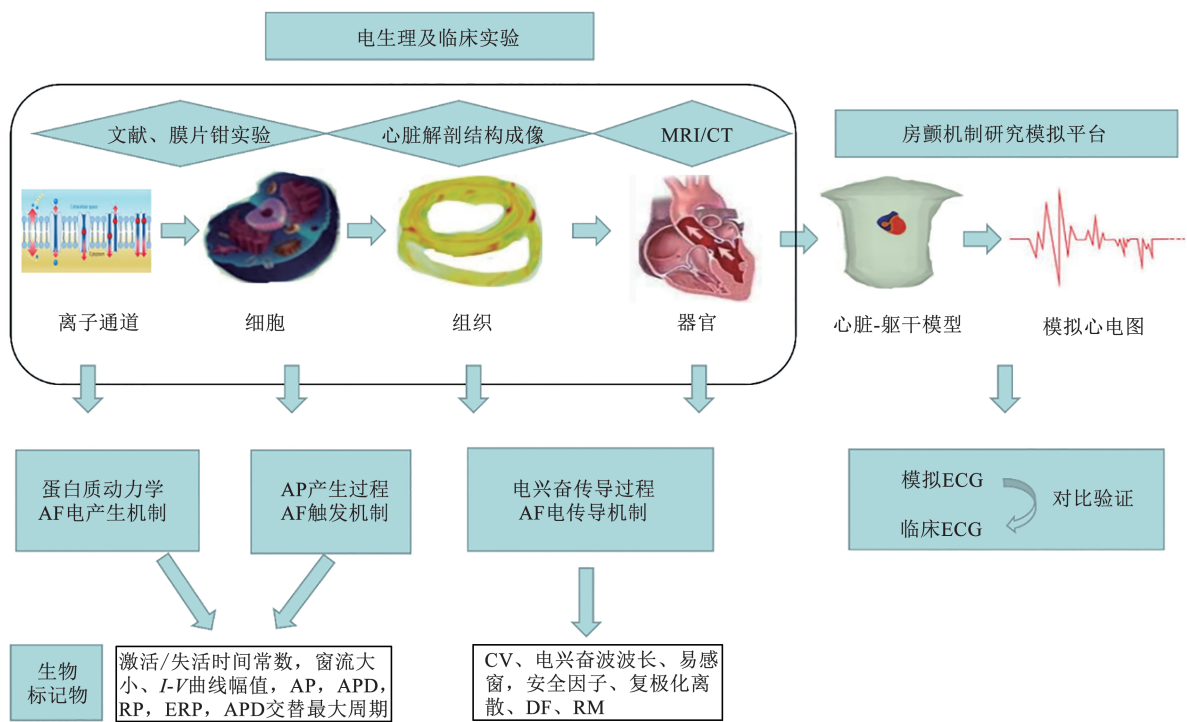


Fig.2 Schematic illustration of virtual heart as a platform of atrial fibrillation mechanism
图2 虚拟心脏作为房颤机制研究平台

经的电生理活动，建立了第一个细胞级的电生理仿真模型，后续大多数模型都是基于他们的HH方程，而Noble^[10]于1960年将其首次应用于心脏电生理活动的研究。

基于离子通道模型研究AF电产生机制：心律产生的基础是心肌细胞中的各种离子通道及离子泵开放/关闭所引起的离子流，而对于特定离子通道，AF电产生的异常表现为总电流、离子电流幅值随时间的变化，引起这些变化的根本原因是离子通道蛋白数量、分布、结构及功能的改变。利用离子通道模型量化其功能的变化，根据文献中已有及新的膜片钳实验数据，构建各种病理生理状态下的离子通道模型。在模型基础上，通过激活曲线及激活时间常数、失活曲线及失活时间常数等，分析离子通道蛋白质动力学的变化；通过计算激活曲线和失活曲线下窗流大小及I-V曲线幅值，分析离子通道的蛋白质表达及功能异常对总电流和电流幅值的影响；根据膜片钳实验测得的反转电位，模拟电流随膜电压及时间变化的形态，研究电流形态的变化对AP的影响，从而构建离子通道蛋白质动力学的改变与总电流、电流幅值及电流形态改变的关系。因此，利用离子通道模型分析不同病理状态下产生相

同临床表现的本质原因，预测特定的病理条件下产生AF的病理程度及危险等级。目前，利用离子通道模型已经模拟及证实基因突变在细胞水平的表现及与AF之间的关系。Zulfa等^[84]基于人心房细胞模型并应用Hasegawa等提出的修正模型，模拟基因杂合子突变所致的 I_{ks} 电流形态，研究 I_{ks} 功能增加对于AF发生的机理。模拟结果表明编码KCNQ1的G229D突变稳定了折返波：在野生型条件下的模拟中螺旋波提前终止，而在突变条件下的模拟中显示出混沌的电传导，因而认为编码KCNQ1的G229D突变增加了AF发生的可能性。Christophersen等^[85]近期的一项分析AF患者的研究发现，编码Kv1.5通道的KCNA5基因有6个突变，在6个突变中，3个突变导致心房特异性超快延迟整流钾电流 I_{kur} 的功能增加（D322H、A305T、E48G），另外3个突变导致功能丧失（P488S、Y155C、D469E），所有的突变都会导致通道的最大电流密度和动力学的改变，这很可能表现为AP形态和持续时间的改变，是决定组织中复杂电传导波动力学的关键因素。Colman等^[86]为阐明和量化这些KCNA5突变对心房电活动功能的影响，他们将野生型和突变型 I_{kur} 的详细实验数据结合起来，

对人类心房的多尺度模型进行了更新,在细胞水平上研究了突变对人心房动作电位和速率依赖性的影响,在组织中评估了突变对单向传导模式的易损性和折返激发波动力学的影响.模拟结果表明,导致 I_{Kur} 功能增加的突变缩短了单个细胞的动作电位持续时间,稳定和加速了组织中的折返兴奋;导致 I_{Kur} 功能缺失的突变对动作电位持续时间有不同程度的影响,在 β -肾上腺素能刺激下促进了EADs.因此,离子通道模型的独特性在于能从复杂的离子通道电活动中找出AF电产生机制的关键因素,从而研究混乱的基因遗传突变与AF临床表现的关系.但除先天性的基因突变致AF外,有些疾病^[87]也可能导致AF,如先天性心脏病、充血性心力衰竭和高血压等,主要是由于随着房颤的进展,心房的电和结构重构变得明显,传导和不应期水平的特征性改变使心房肌更容易形成折返回路,表现为离子通道的数量和分布、心肌细胞信号转导及组织结构等的变化、体液和自主神经调节系统对离子通道功能的调控、细胞内钙处理异常等,而这些变化都是导致AF的基础.其中,电重构加剧了局部异质性,促进了不应期的分散;纤维区域的形成、胶原膜片和成纤维细胞的分化,作为结构重构的一部分,增强了组织各向异性,并且在整个心房的不均匀性进一步促进了折返基质的发展.此外,收缩性重构^[88](心房扩张和心房壁顺应性下降)是AF的病理性结果.而所有这些在AF发展过程中发现的重构机制,由反复快速起搏或阵发性AF产生正反馈循环,最终转变为持续性AF,而这些过程可能对折返回路形成的动态特征分析十分重要.因此,对于获得性AF需要更加系统地研究其病理演变过程,离子通道模型则提供了系统性研究AF的有效手段.一方面,离子通道模型能避免临床实验单一因素分析的弊端,因为在一种病理状态下,离子通道往往受到内外环境多种因素的作用与影响,离子通道模型可用于研究特定因素对AF的电产生异常作用,也可用于研究在特定的病理状态下多种因素的相互作用结果,能更全面深入地理解AF电产生异常机制.另一方面,多尺度心脏电生理模型具有预测功能,可以研究特定病理条件下,离子通道的电产生异常对整体心脏发生AF的影响,从而预测AF发生、发展等病理演变过程.

基于心肌细胞模型研究AF触发机制:AF的启动机制之一是心房在AF的早期阶段产生触发活动,指在病理状态下,心肌细胞在正常AP后产生自发

振荡电位,而当其达到一定阈值后会形成单个或多个去极化波.AP复极中的不稳定性称为早期后去极化,发生在AP的2、3期,静息电位引起的舒张不稳定性被称为延迟后去极化,发生在AP的4期.利用心肌细胞模型可以分析单个的离子电流对AF触发活动的影响及分析多个离子电流触发AF的离子机制,还可以分析心肌细胞中的触发活动对组织中形成折返波的影响及作用.触发活动表现为细胞AP形态及APD的改变,而这是细胞膜及细胞内的离子电流改变的结果,各种离子电流对AP的形成有着不同的作用.心肌细胞模型为分析各种离子电流作用提供了量化指标,从而促进AF触发机制研究:

- 对于AP的0期,根据计算的最大膜电位、最大除极速率及AP幅值,分析快钠电流在电兴奋波形成及传导中的作用;
- 对于AP的1期,根据最小膜电位,可以分析瞬时外向钾电流 I_{to} 对AP形态的影响及对L型钙通道的开放作用;
- 对于AP的2期,根据计算的平台期膜电位及平台期时程,分析内/外向电流对APD、ERP、AP形态(EADs)的作用;
- 对于AP的3期,根据计算的APD和ERP,分析外向电流对AP的快速复极作用;
- 对于AP的4期,根据计算的静息电位,分析AP形态以及内向整流钾电流在自律性异常中的作用.

AF触发活动的研究表明,EADs体现为AP延长及复极期间异位去极化,DADs体现为复极完成后异位去极化及细胞内钙超载.心肌细胞模型也可以分析多种离子电流所引起的触发活动离子机制,即分析AP形态变化对离子电流及胞内离子浓度变化的影响,从而找出引起触发活动的关键调节因素.例如,人特异性的心房肌细胞模型均由Wilhelms等^[89]于2013年进行了详细的基准测定,并证明是基于不同的数据集和假设,并且这些模型在AP形态和速率适应性方面存在着很大的差异,即基于不同或多种离子电流对模型的贡献.Grandi等于2011年根据心房实验数据(Grandi E, *et al.* Circ Res, 2011, **109**(9): 1055-1066)和他们之前建立的人心室肌细胞模型,在比较心房肌细胞和心室肌细胞蛋白质表达和功能的基础上对心室模型中的14种离子电流进行校正,建立了一种新的人心房AP模型,研究了肾上腺素能刺激对心房AP的影响.模拟结果表明,异丙肾上腺素使CaT的振幅增加($\approx 65\%$),但复极持续时间没有较大变化.随着支持心房中钙处理的独特特征及其在AF病理生理中作用的人类实验数据的不断积累,基础的人心房肌细胞模型得以更新,包括了

更复杂的胞内 Ca^{2+} 信号和离子通道定位. 为了解释人心房肌细胞中 t-小管的缺乏而导致的 Ca^{2+} 向心扩散, Voigt 等^[41] 扩展了基于胞内空间纵向和横向划分的 Ca^{2+} 处理空间表示法以及随机 RyR 门控的 Grandi 模型, 通过心肌细胞模型揭示不同病理状态下 AF 的触发活动机制, 从而找出特定病理状态下 AF 治疗的靶目标, 为抗 AF 治疗提供更多的理论依据. 心肌细胞模型还可以根据非线性动力学解析心肌细胞中的触发活动在心房组织中形成 AF 折返波的作用机制. 通过心肌细胞模型计算 ERP、跨膜细胞的时间异质性、AP 的频率依赖性及最小舒张期等参数, 解析在心房组织中产生单向阻滞和折返的时空特性, 解析 APD 曲线最大斜率及 APD 交替最大刺激周期, 从而确定折返波的稳定破裂临界条件, 进而给出心房由心动过速转为 AF 的特征参数, 为临床 AF 诊断提供有效的理论依据.

基于心房组织及三维心房模型研究 AF 电传导机制. 在心房肌组织中, AF 表现为折返波, 其形成的主要条件是: a. 心房肌组织中有两个甚至多个部位的不应期和传导性各不相同, 部位之间的电传导形成闭合环; b. 其中一条通路出现单向传导阻滞; c. 另一条通路传导缓慢而使原先发生传导阻滞的通路有完全恢复兴奋性的时间; d. 原先发生传导阻滞的通路被再次激活, 一次折返激动完成. 电兴奋波在闭合环内的反复循环可能会导致持续而快速的 AF 产生, 因而 AF 的传导异常包括传导阻滞、传导速率及复极离散度的改变. 心房肌组织模型是量化分析 AF 传导异常的有效工具. 根据计算的电兴奋波长衡量该组织是否能形成闭合回路, 如果形成闭合回路, 那么该组织能循环往复地进行兴奋波的自我激发; 而单向传导阻滞, 主要是由组织异质性引起的, 体现为复极离散型的异质性是由于组织细胞 ERP 的不同, 即同一时间段内, ERP 长的区域没有完成复极使该区域的电兴奋传导失败, 而 ERP 短的区域完成复极使电兴奋传导成功, 从而单向传导阻滞形成, 可根据计算的易感窗来评估跨膜组织发生单向传导阻滞的能力; 循环往复电传导成功的又一关键因素是电流负载相匹配, 即作为能量(电流)供体的已兴奋组织, 向未兴奋组织(负载)电传导, 只有在电流大于负载条件下, 传导才能成功, 而折返波才可能形成, 可根据计算的安全因子来评估组织电传导成功的能力. Aslanidi 等^[90] 建立的人心房模型证实 AF 是边界处快速起搏启动的, 因此 APD 异质性对于初始传导阻滞和一对折

返波的产生非常重要. Everett 等 (Everett T H T, *et al.* Heart Rhythm, 2010, 7(4): 506-517) 比较了犬心房结构重构和电重构模型间的 AF 特征以及组织异质性, 模拟结果表明心房的结构重构导致了以稳定的高频区域为特征的 AF, 而心房的电重构导致了以多个高频区域和多重小波为特征的 AF. 心房肌组织模型在离子通道电产生异常、心房肌细胞触发活动及 AF 之间进行了关联, 从而更系统地理解 AF 的发生机制. 然而, 关于 AF 的确切动力学驱动因素仍然存在较多未解决的问题及争议. 在较高尺度上, 用二维组织模型模拟了结构和电重构对传导阻滞和组织异质性导致单向阻滞和螺旋波破裂的发生, 这些框架对确定螺旋波动力学有非常重要的作用. Aslanidi 等^[62] 于 2009 年基于二维的心房组织模型, 在不存在和存在电异质性的两种情况下, 研究独立于结构效应或传导各向异性的激活模式, 模拟结果表明仅心房的 APD 异质性就能产生心房不同区域的不同激活模式. 最近, Gharaviri 等^[63] 利用心房组织双片模型来研究跨壁传导效应, 表明较少内膜层与外膜层之间的连接数会增加心内膜-心外膜电活动的不同步, 而增强 AF 的稳定性. 二维心房组织模型也有助于阐明引起 SDAs 的分子机制, 这种机制与 AF 基质的发展和折返的发生率增加有关. 由于这些二维组织模型在计算上仍然相对高效, 它们也可用于评估在快速起搏或其他影响电生理稳态的过程中调节心房传导和速率适应性的离子决定因素. 在这种情况下, 根据模拟的折返回路可以定量比较不同的离子机制和模型条件对 AF 发生率和程度的影响, 通常用 DF、组织指数、转子和折返时间来量化. 因此, 通过离子通道模型、心肌细胞模型和心肌组织模型, 建立了电产生异常、细胞触发活动、传导异常之间的关联, 而系统地阐述了 AF 的发生机制. 而对于三维心房模型, 用于研究几何特征和组织结构对 AF 中电传导的影响, 心房是具有高度异质性的, 主要表现为离子电流和连接蛋白表达的区域变化. 在心肌细胞内部和细胞之间, 离子通道密度、纤维走向及心肌厚度都会影响电兴奋波传导和肌肉收缩, 因此这些异质性是引起 AF 螺旋波破裂的关键因素. 然而, 由于人类数据缺乏, 这些区域差异一般通过其他物种的三维心房模型进行研究. 因心房的复杂结构异质性, 三维心房的计算模拟具有很大的挑战, 但对理解 AF 动力学却有重要意义. Vigmond^[57] 于 2001 年提出第一个相对比较全面的三维狗心房模型, 包含心房所有

主要结构特征及根据纤维旋向、AP异质性和电重构成模拟的电传导,研究了心房组织结构电异质性在折返和维持纤颤中的重要作用.对犬模型中左右心房的APD异质性模拟研究发现,APD异质性是防止折返的一种保护机制,并且增加了心律失常模式的复杂性.这些研究表明了心房异质性的复杂效应,需要对房颤中细胞和组织特性的空间变异作用进行系统表征.因此,建立心房传导的三维模型以便能在心房几何结构十分复杂的情况下模拟正常的心房功能及病理状态下AF的发生,并将完整器官中存在的许多区域异质性结合起来,整合组织异质性的三维心房模型对AF研究有重要意义. Butters等^[7]于2013年第一次根据有AP区域性变化的羊心房解剖模型,描述了单独的电异质性和各向异性对AF发生和维持的影响,该研究证实了LA和PVs之间的组织各向异性突变为AF提供了一个重要的基质,主要是由于PV区和RA(特别是CT和PMs)与相对均一的LA相比有更复杂的纤维结构.最近,Zhao等^[91]基于心房的体外功能和结构成像,通过整合跨壁纤维化、心房壁厚度和三维肌纤维结构扩展了人类三维心房模型,研究表明驱动AF的区域结构特征主要表现为中层壁厚、纤维密度及扭曲的肌纤维结构.目前数据支持心房纤维化参与AF的发展,但是否是AF产生的原因或后果仍然是未知的.如Maleckar等^[92]的模拟研究表明,肌成纤维细胞电致偶联,尤其是耦合强度、偶联肌成纤维细胞数目和起搏速率对肌纤维细胞的兴奋性、复极性和频率适应性有很强的调节作用,提示肌成纤维细胞在结构重塑过程中的增殖可能加重复极不均匀性,降低组织兴奋性,从而促进异常传导模式(如传导阻滞)和折返基质的形成. McDowell等^[93]研究了在整个心房模型中包含纤维病变对AF发生和发展的影响,发现由于间隙连接重构及肌成纤维细胞的增殖,心房纤维化对APD离散度有一定的促进作用,研究表明心房纤维区域的肌成纤维细胞增殖是PV区异位搏动后单向传导阻滞的充分条件,足以触发折返的产生.虽然目前还不清楚结构和电生理异质性在AF中的作用,但计算机模拟研究为AF发生机制的系统表征做出了巨大贡献.

心脏-躯干模型搭建了临床应用与计算机模拟仿真的桥梁,可以将模拟得到的仿真心电图与临床的实际心电图进行对比验证. a. 在AF情况下,根据测量得到的折返波生命周期,确定AF维持时间. b. 根据傅里叶变换得到的折返波DF,测量AF

频率. c. 根据折返波转子的轨迹,分析折返波稳定性. 若为周期性的稳定路线,则折返波能稳定维持,反之则不能维持,折返波可能会消失或者破裂,从而导致AF发生. d. 除此之外,心脏-躯干模型可以对心体表心电图进行仿真模拟,通过与临床心电图的对比研究,构建从门控离子通道电流、心肌细胞AP、组织器官电传导波、体表电传导波及心电图波形的变化关系.

虚拟心脏是一个详细的生理心脏计算机模型,除可用于研究心房传导和AF过程中的发生及维持机制外,还作为心脏电生理平台广泛应用于研究心脏在各种药物条件下的反应. 因此,它是用于研究药物引起的心脏行为变化及其促AF潜能机制的一个强有力工具. 预测药物安全性的生物标志物是基于它对心电图校正QT间期(QTc)的影响,一种延长QTc的药物则很有可能触发严重的促心律失常,而细胞水平延长的APs是导致心电图QTc延长的机制之一. 尽管延迟整流钾通道电流 I_{Kr} 提供了一个主要的复极电流而决定着APD,而在心电图的QTc测试药物对 I_{Kr} 的影响作为临床前筛选、预测药物的潜在风险是片面的. 因此,近年来用于模拟心脏机械-电动力学(即虚拟心脏)的详细计算机生理模型取得了迅速的发展. 在大多数情况下,药物通过直接结合影响心脏离子通道电流,阻滞作用通常是通过形成物理障碍或改变离子通道的构象来阻碍离子流通过通道孔的流动,因此建模工作的重点是模拟药物化合物与离子通道的直接结合,而受体理论是建立离子通道药理作用数学模型的重要框架. 由Hondegheem和Katzung^[94]于1977年最早使用这种模型研究了心脏 Na^+ 通道阻滞剂利多卡因和奎尼丁的抗心律失常特性. Starmer等^[95]于1987年给出了多配体与单个结合位点结合的数学描述以及发展了一个基于GR的模型来模拟利多卡因对心脏 Na^+ 通道的作用,并研究了麻醉剂影响心脏兴奋能力的机制. 利用相同的GR模型,Starmer等^[96]又于2003年研究了 Na^+ 通道阻断对心脏兴奋不应期的影响,表明降低电压依赖性药物阻断 Na^+ 通道的不结合率会延长不应期和易损期. Comtois等^[97]于2008年为了研究快钠阻滞剂对AF的影响,以利多卡因模型为原型,建立了状态依赖性 Na^+ 通道阻滞的真实数学模型,并研究了二维和三维心房基质对模拟胆碱能AF的影响,将结果与利多卡因对犬迷走神经AF的体内效应进行了比较,为快速解除I类抗心律失常药物的作用机制提供了新见解.

Tarassenko 等于 2009 年研究了索他洛尔在 24 h 动态心电图中对 T 波形态的影响 (Strachan I G, *et al.* Ann Noninvasive Electrocardiol, 2009, **14**(Suppl 1): S9-21). Moreno 等^[98]于 2013 年建立了一个计算机模型来预测雷诺拉嗪的药物靶向治疗在遗传性长 QT 综合征 3 型和心力衰竭中是否优于 I_{kr} 的非靶点传导阻滞. 而经过模型研究表明, 雷诺拉嗪通过对晚期钠电流 I_{NaL} 的急性靶向作用从而抑制长 QT 综合征 3 型连锁的 $\Delta K P Q$ 突变体或心力衰竭引起的快速心律失常. Romero 等^[99]于 2015 年开发了一个计算激发筛选试验的原型, 以揭示获得性长 QT 综合征的遗传易感性, 还开发了一种计算方法来揭示 I_{kr} 阻断药物的药理学特性, 用以预测动力学异常和药物特性最具潜在致命性的结合. Mirams 等^[100]于 2012 年的模拟研究表明, 阻断 I_{kr} 、 I_{Na} 、 I_{CaL} 3 种离子通道的化合物比只阻断 I_{kr} 一种离子通道的具有更好的抗心律失常作用. 此外, Yuan 等^[6]于 2015 年提出了一个生物学标记家族, 用于定量描述药物在细胞和组织水平上对心脏电活动的作用并比较了西沙比利和胺碘酮的药物安全性, 模拟数据表明胺碘酮是 hERG 和 L 型 Ca^{2+} 通道的通道阻滞剂, 虽然延长了细胞 APD, 但使 APD 和 ERP 恢复曲线变陡而降低了组织发生心律失常的能力, 最重要的是抑制了折返兴奋波, 因而具有更高的安全性. 罗存金等于 2017 年将修改的人心室细胞模型整合到具有跨壁异质性的一维纤维、二维组织中, 评估了奎尼丁、二氧嘧啶和 E-4031 对短 QT 综合征突变体 1^[101]和突变体 3^[102]的影响, 而且还评估了胺碘酮^[103]对短 QT 综合征突变体 3 的影响. 模拟结果表明, 在单细胞水平上, 在 90% 复极 (APD_{90}) 时, 药物 E-4031 和二氧嘧啶对心室细胞 APD 的影响不明显, 而奎尼丁则使 APD_{90} 显著延长, 证实了短 QT 综合征突变体 1 及突变体 3 中奎尼丁与 QT 间期延长之间的因果关系, 提示奎尼丁可能是治疗短 QT 综合征突变体 1 及突变体 3 患者的一种潜在的药理药物. 除此之外, Hwang 等^[104]于 2014 年验证了一系列针对病人的计算机模型和随后的临床消融的结果, 证明了计算机模型在临床实践中对于制定个性化干预策略的有用性. Alday 等 (Alday E A, *et al.* PLoS Comput Biol, 2015, **11**(1): e1004026) 于 2015 年应用他们开发的三维人心房模型来模拟正常窦性心律和异位起搏时的电活动, 心房模型被放置在考虑了肺部、肝脏和脊髓的新躯干模型中, 采用边界元法计算心房兴奋引起的 BSP, 而异位活动与多种

心脏疾病有关并参与了自我维持的折返兴奋的启动, 确定异位活动的存在和起源可能对改善 AF 等疾病的诊断和治疗至关重要. Johns Hopkins 大学的研究人员 Arevalo 等^[105]于 2016 年开发了一种非侵入性的三维虚拟心脏评估工具, 以此来评估患者发生心律失常的几率或者对植入除颤器的适宜性. 他们应用计算机模拟和心脏成像相结合的方法来辨别有致命性心律失常的心脏损伤患者. Johns Hopkins 大学 Trayanov 教授提出, 虚拟心脏方法有可能从根本上改变心脏猝死风险评估和预防埋藏式复律除颤器 (implantable cardioverter defibrillator, ICD) 植入患者的选择过程, 该方法可以消除许多不必要的 ICD 植入物及其相关并发症, 如感染、设备功能和不适宜性, 为每一位病人创建一个虚拟心脏, 使能为医生展示出各种情况. Manchester 大学的张恒贵等^[106]于 2017 年利用人体心房和躯干的生理模型, 研究了 64 导联背心的心电图信号形态与快速焦点活动和/或折返螺旋波引起的快速心房兴奋的起始位置之间的关系, 并在此基础上构造了一种聚焦定位算法用以预测与焦点活动有关的 AF 起源.

4 未来发展方向

多尺度心脏电生理模型有利于理解 AF 发生及维持机制和发现新的治疗方法. 一方面, 多尺度心脏电生理模型利用计算机技术及各种成像技术, 整合并分析生物大分子、细胞、组织、器官及躯干等各个层次的生理、生化及解剖信息, 结合大量的电生理实验数据以发现新的知识, 推进对 AF 病理机制的研究; 另一方面, 多尺度心脏电生理模型利用大量电生理实验数据建立一阶微分方程 (Markov 链型和 HH 方程为主) 以描述离子通道的门控动力学, 进而仿真心肌细胞的动作电位、纤维跨膜电传导、组织和心脏的电传导以及躯干的体表电位, 因此可以从多物理尺度表明生物大分子、细胞和组织的功能障碍对 AF 发生的影响, 从而研究 AF 发病过程中从微观分子到宏观组织的病理变化与机制及早期预防. 最主要的是, 虚拟心脏用于 AF 机制的研究是弥补实验及临床研究的不足, 从而实现微观与宏观的统一, 这必将成为研究心血管疾病的热点前沿工具之一. 虽然目前有科学家^[105]提出个体化成像心脏计算机模型, 但主要还是集中在构建通用模型进行病理研究, 该模型的仿真结果与个体化的临床诊断结果往往难以匹配, 因而如何更好地进行人心脏模型临床转化并应用仍有许多的挑战: a. 因

人类电生理数据较少, 目前建立并验证的多物种心脏电生理模型中大多数都是基于不同的动物数据, 对于研究人类的某些疾病具有先天缺陷; b. 由于个体差异, 通用的心脏电生理模型对于病人个体化的治疗存在较多困难, 也有悖于目前提倡的精准治疗; c. 心脏电生理模型的构建缺乏统一的标准, 比如对于不同物种的心肌细胞的电生理模型往往存在差异, 因此需要建立统一的建模框架和标准; d. 考虑到多尺度心脏电生理模型的时间、空间复杂性以及海量数据的融合与分析, 向临床的转化并应用需要更高的实时仿真技术的支持。

虽然目前心脏电生理模型的临床转化应用存在局限性, 但对于理解 AF 发生及维持机制、药物的研发及筛选有重大意义, 也会对房颤病人的临床治疗, 特别是个体化非侵入性治疗与医疗设备、治疗技术的改进有强大的促进作用。

a. 基于虚拟心脏更深入研究 AF 发生及维持机制. 房颤的发生是由多种因素引起的, 实验和临床研究只能部分地阐明其机制, 而多尺度的心脏电生理模型是通过整合从分子到器官各层次电生理及解剖数据构建的从动物实验到人类心脏的标准统一框架, 可以量化并理解各个层次的生理病理功能, 从而研究正常到疾病患者的病理过程及发病维持机制。

b. 更广泛地利用心脏电生理模型进行 AF 药物评价. 目前临床上治疗房颤药物副作用极大, 甚至许多药物本身就会致房颤, 使药物治疗弊大于利. 近几十年来, 已经有大量的模型^[6]用于模拟药物与离子通道的相互作用从而预测与评估药物的有效性及安全性. 除此之外, 由于心脏电生理模型可模拟仿真药物治疗过程, 因此还可协助药物研发. DiMasi 等^[107]在 2003 年统计出一种新药从发现到最终市场批准, 平均需要 10 年左右的时间, 花费超过 10 亿美元. 一些药物由于其不良副作用而不得不停用, 而撤销一种心脏毒性药物不仅是浪费制药企业的时间和金钱, 也会给患者的生命带来极高的风险。

c. 基于多尺度虚拟心脏模型的房颤患者个体化治疗. 由于医学影像技术的发展及其在疾病评价中的地位显著提高, 目前已提出^[105]个性化成像心脏计算机模型, 而利用电生理学、解剖结构及模型仿真数据建立特定病人的心脏模型, 进行个体化的房颤防治、诊断和治疗将在不久成为可能. 虽然个体化治疗仍有许多挑战, 但高速有效的建模技术却是

实现临床转化应用的关键。

d. 心脏电生理模型的临床转化应用促进开发和改进新的治疗技术和医疗设备. 对于房颤的临床治疗极大地得益于导管射频消融技术的发展, 而临床消融的性质却导致了患者个性化治疗的模糊性, 并且因分辨率低不利于准确指导消融治疗. 目前基于虚拟心脏模型已经建立了一种非侵入性^[80]的心电图成像技术方法, 结合 CT 扫描、ECG 数据用于指导射频消融手术. 另外还建立了一种非侵入性的三维虚拟心脏评估工具, 应用于评估患者植入除颤器的准确、安全及适宜性。

附件 表 S1 见本文网络版 (<http://www.cnki.net> 或 <http://www.pibb.ac.cn>).

参 考 文 献

- [1] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016, **37**(38): 2893-2962
- [2] Li Y, Wu Y F, Chen K P, *et al.* Prevalence of atrial fibrillation in China and its risk factors. *Biomed Environ Sci*, 2013, **26**(9): 709-716
- [3] Tse H F, Wang Y J, Ahmed Ai-Abdullah M, *et al.* Stroke prevention in atrial fibrillation--an Asian stroke perspective. *Heart Rhythm*, 2013, **10**(7): 1082-1088
- [4] Beavers D L, Wang W, Ather S, *et al.* Mutation E169K in junctophilin-2 causes atrial fibrillation due to impaired RyR2 stabilization. *J Am Coll Cardiol*, 2013, **62**(21): 2010-2019
- [5] Konings K T, Kirchhof C J, Smeets J R, *et al.* High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*, 1994, **89**(4): 1665-1680
- [6] Yuan Y, Bai X, Luo C, *et al.* The virtual heart as a platform for screening drug cardiotoxicity. *Br J Pharmacol*, 2015, **172**(23): 5531-5547
- [7] Butters T D, Aslanidi O V, Zhao J, *et al.* A novel computational sheep atria model for the study of atrial fibrillation. *Interface Focus*, 2013, **3**(2): 20120067
- [8] Iyer V, Mazhari R, Winslow R L. A computational model of the human left-ventricular epicardial myocyte. *Biophys J*, 2004, **87**(3): 1507-1525
- [9] Rudy Y, Silva J R. Computational biology in the study of cardiac ion channels and cell electrophysiology. *Q Rev Biophys*, 2006, **39**(1): 57-116
- [10] Noble D. A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pace-maker potentials. *J Physiol*, 1962, **160**: 317-352
- [11] Kharche S, Yu J, Lei M, *et al.* A mathematical model of action potentials of mouse sinoatrial node cells with molecular bases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, **301**(3): H945-963
- [12] Cardona K, Trenor B, Giles W R. Changes in intracellular Na⁺

- following enhancement of late Na^+ current in virtual human ventricular myocytes. *PLoS One*, 2016, **11**(11): e0167060
- [13] Luo C H, Rudy Y. A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction. *Circ Res*, 1991, **68**(6): 1501-1526
- [14] Luo C H, Rudy Y. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Circ Res*, 1994, **74**(6): 1071-1096
- [15] Nordin C. Computer model of membrane current and intracellular Ca^{2+} flux in the isolated guinea pig ventricular myocyte. *Am J Physiol*, 1993, 265 Pt 2: H2117-2136
- [16] Noble D, Varghese A, Kohl P, *et al.* Improved guinea-pig ventricular cell model incorporating a diadic space, IKr and IKs, and length- and tension-dependent processes. *Can J Cardiol*, 1998, **14**(1): 123-134
- [17] Faber G M, Rudy Y. Action potential and contractility changes in $[\text{Na}^+]_i$ overloaded cardiac myocytes: a simulation study. *Biophys J*, 2000, **78**(5): 2392-2404
- [18] Matsuoka S, Sarai N, Kuratomi S, *et al.* Role of individual ionic current systems in ventricular cells hypothesized by a model study. *Jpn J Physiol*, 2003, **53**(2): 105-123
- [19] Winslow R L, Rice J, Jafri S, *et al.* Mechanisms of altered excitation-contraction coupling in canine tachycardia-induced heart failure, II: model studies. *Circ Res*, 1999, **84**(5): 571-586
- [20] Greenstein J L, Winslow R L. An integrative model of the cardiac ventricular myocyte incorporating local control of Ca^{2+} release. *Biophys J*, 2002, **83**(6): 2918-2945
- [21] Hund T J, Rudy Y. Rate dependence and regulation of action potential and calcium transient in a canine cardiac ventricular cell model. *Circulation*, 2004, **110**(20): 3168-3174
- [22] Flaim S N, Giles W R, McCulloch A D. Contributions of sustained I_{Na} and $\text{I}_{\text{Kv}43}$ to transmural heterogeneity of early repolarization and arrhythmogenesis in canine left ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, **291**(6): H2617-2629
- [23] Puglisi J L, Bers D M. LabHEART: an interactive computer model of rabbit ventricular myocyte ion channels and Ca transport. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001, **281**(6): C2049-2060
- [24] Shannon T R, Wang F, Puglisi J, *et al.* A mathematical treatment of integrated Ca dynamics within the ventricular myocyte. *Biophys J*, 2004, **87**(5): 3351-3371
- [25] Mahajan A, Shiferaw Y, Sato D, *et al.* A rabbit ventricular action potential model replicating cardiac dynamics at rapid heart rates. *Biophys J*, 2008, **94**(2): 392-410
- [26] Pandit S V, Clark R B, Giles W R, *et al.* A mathematical model of action potential heterogeneity in adult rat left ventricular myocytes. *Biophys J*, 2001, **81**(6): 3029-3051
- [27] Niederer S A, Smith N P. A mathematical model of the slow force response to stretch in rat ventricular myocytes. *Biophys J*, 2007, **92**(11): 4030-4044
- [28] Bondarenko V E, Szigeti G P, Bett G C, *et al.* Computer model of action potential of mouse ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, **287**(3): H1378-1403
- [29] Wang L J, Sobie E A. Mathematical model of the neonatal mouse ventricular action potential. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, **294**(6): H2565-2575
- [30] Priebe L, Beuckelmann D J. Simulation study of cellular electric properties in heart failure. *Circ Res*, 1998, **82**(11): 1206-1223
- [31] Bernus O, Wilders R, Zemlin C W, *et al.* A computationally efficient electrophysiological model of human ventricular cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, **282**(6): H2296-2308
- [32] ten Tusscher K H, Panfilov A V. Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, **291**(3): H1088-1100
- [33] Luo C, Wang K, Zhang H. Modelling the effects of chloroquine on KCNJ2-linked short QT syndrome. *Oncotarget*, 2017, **8**(63): 106511-106526
- [34] Hilgemann D W, Noble D. Excitation-contraction coupling and extracellular calcium transients in rabbit atrium: reconstruction of basic cellular mechanisms. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1987, **230**(1259): 163-205
- [35] Lindblad D S, Murphey C R, Clark J W, *et al.* A model of the action potential and underlying membrane currents in a rabbit atrial cell. *Am J Physiol*, 1996, 271 Pt 2: H1666-1696
- [36] Ramirez R J, Nattel S, Courtemanche M. Mathematical analysis of canine atrial action potentials: rate, regional factors, and electrical remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, **279**(4): H1767-1785
- [37] Nygren A, Fiset C, Firek L, *et al.* Mathematical model of an adult human atrial cell: the role of K^+ currents in repolarization. *Circ Res*, 1998, **82**(1): 63-81
- [38] Courtemanche M, Ramirez R J, Nattel S. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *Am J Physiol*, 1998, 275(1 Pt 2): H301-321
- [39] Maleckar M M, Greenstein J L, Giles W R, *et al.* K^+ current changes account for the rate dependence of the action potential in the human atrial myocyte. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, **297**(4): H1398-1410
- [40] Grandi E, Pandit S V, Voigt N, *et al.* Human atrial action potential and Ca^{2+} model: sinus rhythm and chronic atrial fibrillation. *Circ Res*, 2011, **109**(9): 1055-1066
- [41] Voigt N, Heijman J, Wang Q, *et al.* Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, 2014, **129**(2): 145-156
- [42] Noble D, Noble S J. A model of sino-atrial node electrical activity based on a modification of the DiFrancesco-Noble (1984) equations. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1984, **222**(1228): 295-304
- [43] Demir S S, Clark J W, Murphey C R, *et al.* A mathematical model of a rabbit sinoatrial node cell. *Am J Physiol*, 1994, 266(3 Pt 1): C832-852
- [44] Dokos S, Celler B, Lovell N. Ion currents underlying sinoatrial node pacemaker activity: a new single cell mathematical model. *J Theor Biol*, 1996, **181**(3): 245-272
- [45] Zhang H, Holden A V, Kodama I, *et al.* Mathematical models of action potentials in the periphery and center of the rabbit sinoatrial node. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, **279**(1): H397-421
- [46] Kurata Y, Hisatome I, Imanishi S, *et al.* Dynamical description of

- sinoatrial node pacemaking: improved mathematical model for primary pacemaker cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, **283**(5): H2074-2101
- [47] Sarai N, Matsuoka S, Kuratomi S, *et al.* Role of individual ionic current systems in the SA node hypothesized by a model study. *Jpn J Physiol*, 2003, **53**(2): 125-134
- [48] Mcallister R E, Noble D, Tsien R W. Reconstruction of the electrical activity of cardiac Purkinje fibres. *J Physiol*, 1975, **251**(1): 1-59
- [49] Aslanidi O V, Stewart P, Boyett M R, *et al.* Optimal velocity and safety of discontinuous conduction through the heterogeneous Purkinje-ventricular junction. *Biophys J*, 2009, **97**(1): 20-39
- [50] Stewart P, Aslanidi O V, Noble D, *et al.* Mathematical models of the electrical action potential of Purkinje fibre cells. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 2009, **367**(1896): 2225-2255
- [51] Moe G K, Rheinboldt W C, Abildskov J A. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J*, 1964, **67**(2): 200-220
- [52] Bub G, Shrier A, Glass L. Spiral wave generation in heterogeneous excitable media. *Phys Rev Lett*, 2002, **88**(5): 058101
- [53] Stinstra J, Roberts S, Pormann J, *et al.* A model of 3D propagation in discrete cardiac tissue. *Comput Cardiol*, 2006, **33**: 41-44
- [54] Roberts S F, Stinstra J G, Henriquez C S. Effect of nonuniform interstitial space properties on impulse propagation: a discrete multidomain model. *Biophys J*, 2008, **95**(8): 3724-3737
- [55] Potse M, Dube B, Richer J, *et al.* A comparison of monodomain and bidomain reaction-diffusion models for action potential propagation in the human heart. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2006, **53** (12 Pt 1): 2425-2435
- [56] Nielsen P M, Le Grice I J, Smaill B H, *et al.* Mathematical model of geometry and fibrous structure of the heart. *Am J Physiol*, 1991, **260** Pt 2): H1365-1378
- [57] Vigmond E J, Ruckdeschel R, Trayanova N. Reentry in a morphologically realistic atrial model. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001, **12**(9): 1046-1054
- [58] Vetter F J, McCulloch A D. Three-dimensional analysis of regional cardiac function: a model of rabbit ventricular anatomy. *Prog Biophys Mol Biol*, 1998, **69**(2-3): 157-183
- [59] Stevens C, Hunter P J. Sarcomere length changes in a 3D mathematical model of the pig ventricles. *Prog Biophys Mol Biol*, 2003, **82**(1-3): 229-241
- [60] Sampson K J, Henriquez C S. Electrotonic influences on action potential duration dispersion in small hearts: a simulation study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, **289**(1): H350-360
- [61] Bueno-Orovio A, Cherry E M, Fenton F H. Minimal model for human ventricular action potentials in tissue. *J Theor Biol*, 2008, **253**(3): 544-560
- [62] Aslanidi O V, Robinson R, Cheverton D, *et al.* Electrophysiological substrate for a dominant reentrant source during atrial fibrillation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2009, **2009**: 2819-2822
- [63] Gharaviri A, Verheule S, Eckstein J, *et al.* How disruption of endo-epicardial electrical connections enhances endo-epicardial conduction during atrial fibrillation. *Europace*, 2017, **19**(2): 308-318
- [64] Luo C, Wang K, Zhang H. Effects of island distribution of mid-cardiomyocytes on ventricular electrical excitation associated with the KCNQ1-linked short QT syndrome. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2017, **2017**: 3684-3687
- [65] Spach M S, Miller W T, 3rd, Dolber P C, *et al.* The functional role of structural complexities in the propagation of depolarization in the atrium of the dog. Cardiac conduction disturbances due to discontinuities of effective axial resistivity. *Circ Res*, 1982, **50**(2): 175-191
- [66] Harrild D, Henriquez C. A computer model of normal conduction in the human atria. *Circ Res*, 2000, **87**(7): E25-36
- [67] Lu W, Xia L. Computer simulation of epicardial potentials using a heart-torso model with realistic geometry. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1996, **43**(2): 211-217
- [68] Clayton R H, Holden A V. Computational framework for simulating the mechanisms and ECG of re-entrant ventricular fibrillation. *Physiol Meas*, 2002, **23**(4): 707-726
- [69] Shan J, Xie W, Betzenhauser M, *et al.* Calcium leak through ryanodine receptors leads to atrial fibrillation in 3 mouse models of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res*, 2012, **111**(6): 708-717
- [70] Li N, Chiang D Y, Wang S, *et al.* Ryanodine receptor-mediated calcium leak drives progressive development of an atrial fibrillation substrate in a transgenic mouse model. *Circulation*, 2014, **129**(12): 1276-1285
- [71] Eckstein J, Zeemering S, Linz D, *et al.* Transmural conduction is the predominant mechanism of breakthrough during atrial fibrillation: evidence from simultaneous endo-epicardial high-density activation mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013, **6**(2): 334-341
- [72] Atienza F, Almendral J, Jalife J, *et al.* Real-time dominant frequency mapping and ablation of dominant frequency sites in atrial fibrillation with left-to-right frequency gradients predicts long-term maintenance of sinus rhythm. *Heart Rhythm*, 2009, **6**(1): 33-40
- [73] Mansour M, Mandapati R, Berenfeld O, *et al.* Left-to-right gradient of atrial frequencies during acute atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*, 2001, **103**(21): 2631-2636
- [74] Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, *et al.* Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation*, 2005, **112**(6): 789-797
- [75] Baxter W T, Mironov S F, Zaitsev A V, *et al.* Visualizing excitation waves inside cardiac muscle using transillumination. *Biophys J*, 2001, **80**(1): 516-530
- [76] Yamazaki M, Filgueiras-Rama D, Berenfeld O, *et al.* Ectopic and reentrant activation patterns in the posterior left atrium during stretch-related atrial fibrillation. *Prog Biophys Mol Biol*, 2012, **110**(2-3): 269-277
- [77] Mandapati R, Skanes A, Chen J, *et al.* Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*, 2000, **101**(2): 194-199
- [78] Narayan S M, Franz M R, Clopton P, *et al.* Repolarization alternans

- reveals vulnerability to human atrial fibrillation. *Circulation*, 2011, **123**(25): 2922-2930
- [79] Hiromoto K, Shimizu H, Furukawa Y, *et al.* Discordant repolarization alternans-induced atrial fibrillation is suppressed by verapamil. *Circ J*, 2005, **69**(11): 1368-1373
- [80] Cox J L, Canavan T E, Schuessler R B, *et al.* The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991, **101**(3): 406-426
- [81] Choi E K, Zhao Y, Everett T H T, *et al.* Ganglionated plexi as neuromodulation targets for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2017, **28**(12): 1485-1491
- [82] Qi W, Zhang N, Korantzopoulos P, *et al.* Serum glycated hemoglobin level as a predictor of atrial fibrillation: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Plos One*, 2017, **12**(3): e0170955
- [83] Hodgkin A L, Huxley A F. Propagation of electrical signals along giant nerve fibers. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1952, **140**(899): 177-183
- [84] Zulfa I, Shim E B, Song K S, *et al.* Computational simulations of the effects of the G229D KCNQ1 mutation on human atrial fibrillation. *J Physiol Sci*, 2016, **66**(5): 407-415
- [85] Christophersen I E, Olesen M S, Liang B, *et al.* Genetic variation in KCNA5: impact on the atrial-specific potassium current I_{Kur} in patients with lone atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2013, **34**(20): 1517-1525
- [86] Colman M A, Ni H, Liang B, *et al.* In silico assessment of genetic variation in KCNA5 reveals multiple mechanisms of human atrial arrhythmogenesis. *Plos Comput Biol*, 2017, **13**(6): e1005587
- [87] Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol*, 2014, **63**(22): 2335-2345
- [88] Schotten U, Neuberger H R, Allesie M A. The role of atrial dilatation in the domestication of atrial fibrillation. *Prog Biophys Mol Biol*, 2003, **82**(1-3): 151-162
- [89] Wilhelms M, Hettmann H, Maleckar M M, *et al.* Benchmarking electrophysiological models of human atrial myocytes. *Front Physiol*, 2012, **3**: 487
- [90] Aslanidi O V, Colman M A, Stott J, *et al.* 3D virtual human atria: A computational platform for studying clinical atrial fibrillation. *Prog Biophys Mol Biol*, 2011, **107**(1): 156-168
- [91] Zhao J, Hansen B J, Wang Y, *et al.* Three-dimensional integrated functional, structural, and computational mapping to define the structural "Fingerprints" of heart-specific atrial fibrillation drivers in human heart *ex vivo*. *J Am Heart Assoc*, 2017, **6**(8)pii: e005922
- [92] Maleckar M M, Greenstein J L, Giles W R, *et al.* Electrotonic coupling between human atrial myocytes and fibroblasts alters myocyte excitability and repolarization. *Biophys J*, 2009, **97**(8): 2179-2190
- [93] McDowell K S, Vadakkumpadan F, Blake R, *et al.* Mechanistic inquiry into the role of tissue remodeling in fibrotic lesions in human atrial fibrillation. *Biophys J*, 2013, **104**(12): 2764-2773
- [94] Hondeghem L M, Katzung B G. Time- and voltage-dependent interactions of antiarrhythmic drugs with cardiac sodium channels. *Biochim Biophys Acta*, 1977, **472**(3-4): 373-398
- [95] Starmer C F. Theoretical characterization of ion channel blockade. Competitive binding to periodically accessible receptors. *Biophys J*, 1987, **52**(3): 405-412
- [96] Starmer C F, Grant A O, Colatsky T J. What happens when cardiac Na channel function is compromised? 2. Numerical studies of the vulnerable period in tissue altered by drugs. *Cardiovasc Res*, 2003, **57**(4): 1062-1071
- [97] Comtois P, Sakabe M, Vigmond E J, *et al.* Mechanisms of atrial fibrillation termination by rapidly unbinding Na^+ channel blockers: insights from mathematical models and experimental correlates. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, **295**(4): H1489-1504
- [98] Moreno J D, Yang P C, Bankston J R, *et al.* Ranolazine for congenital and acquired late INa -linked arrhythmias: in silico pharmacological screening. *Circ Res*, 2013, **113**(7): e50-e61
- [99] Romero L, Trenor B, Yang P C, *et al.* In silico screening of the impact of hERG channel kinetic abnormalities on channel block and susceptibility to acquired long QT syndrome. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, **87**: 271-282
- [100] Mirams G R, Davies M R, Cui Y, *et al.* Application of cardiac electrophysiology simulations to pro-arrhythmic safety testing. *Br J Pharmacol*, 2012, **167**(5): 932-945
- [101] Luo C, Wang K, Zhang H. In silico assessment of the effects of quinidine, disopyramide and E-4031 on short QT syndrome variant 1 in the human ventricles. *Plos One*, 2017, **12**(6): e0179515
- [102] Luo C, Wang K, Zhang H. Modelling the effects of quinidine, disopyramide, and E-4031 on short QT syndrome variant 3 in the human ventricles. *Physiol Meas*, 2017, **38**(10): 1859-1873
- [103] Luo C, Wang K, Zhang H. Effects of amiodarone on short QT syndrome variant 3 in human ventricles: a simulation study. *Biomed Eng Online*, 2017, **16**(1): 69
- [104] Hwang M, Kwon S S, Wi J, *et al.* Virtual ablation for atrial fibrillation in personalized in-silico three-dimensional left atrial modeling: comparison with clinical catheter ablation. *Prog Biophys Mol Biol*, 2014, **116**(1): 40-47
- [105] Arevalo H J, Vadakkumpadan F, Guallar E, *et al.* Arrhythmia risk stratification of patients after myocardial infarction using personalized heart models. *Nat Commun*, 2016, **7**: 11437
- [106] Alday E A, Colman M A, Langley P, *et al.* Novel non-invasive algorithm to identify the origins of re-entry and ectopic foci in the atria from 64-lead ECGs: A computational study. *Plos Comput Biol*, 2017, **13**(3): e1005270
- [107] DiMasi J A, Hansen R W, Grabowski H G. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ*, 2003, **22**(2): 151-185

Virtual Electrophysiological Heart Model and Atrial Fibrillation : a Review*

LUO Cun-Jin^{1,2)**}, YOU Ting-Ting^{1)**}, LIU Tong³⁾, HE Ying⁴⁾,
WANG Kuan-Quan^{5)***}, ZHANG Heng-Gui^{1,5,6)***}

¹⁾*Institute of Cardiovascular Research, Key Laboratory of Medical Electrophysiology, Ministry of Education, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China;*

²⁾*School of Computer Science and Engineering, Key Laboratory of Intelligent Computing in Medical Image, Ministry of Education, Northeastern University, Shenyang 110004, China;*

³⁾*Cardiology Department, Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China;*

⁴⁾*School of Computer Science and Informatics, De Montfort University, Leicester LE1 9BF, UK;*

⁵⁾*School of Computer Science and Technology, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001, China;*

⁶⁾*School of Physics and Astronomy, The University of Manchester, Manchester M13 9PL, UK)*

Abstract Atrial fibrillation (AF) is a typical persistent arrhythmia, and revealing its pathogenesis and pathophysiological process is the key to AF diagnosis, prevention, and treatment. It also assists AF drug development and clinical equipment design. Experimental and clinical results can only show the local characteristics of cells or sub-cells and the macroscopic results of atrial fibrillation. However, with the development of bioinformatics acquisition technology and statistical analysis technology, using multi-scale virtual heart model to achieve the unity of macro-and micro-mechanism has attracted the attention of the research community. In this paper, we systematically reviewed the advances in virtual heart modeling at various levels, such as ion channels, cardiac cells, heart tissues and organs, and discussed the mechanisms of atrial fibrillation based on virtual heart models and the treatment of atrial fibrillation. This paper also presents the challenges and future development of atrial fibrillation.

Key words arrhythmia, atrial fibrillation, virtual heart, computer simulation, computational biology

DOI: 10.16476/j.pibb.2019.0028

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (61803318).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

WANG Kuan-Quan. E-mail: wangkq@hit.edu.cn

ZHANG Heng-Gui. E-mail: H.Zhang-3@manchester.ac.uk

Received: February 20, 2019 Accepted: August 12, 2019